

⑫ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)1月5日

C 07 D 501/04
277/593
501/22

J

8615-4C

114

8615-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全13頁)

⑭ 発明の名称 7-アミノ-2-[2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシ
イミノアセトアミド]-3-セフェム化合物の製造法

⑮ 特 願 昭63-330966

⑯ 出 願 昭63(1988)12月28日

優先権主張 ⑰ 1988年1月7日 ⑱ イギリス(GB) ⑲ 8800295

⑳ 発 明 者 坂 根 和 夫 兵庫県川西市見野字山形15

㉑ 発 明 者 後 藤 二 郎 大阪府吹田市五月が丘南7-17-604

㉒ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地

㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 高

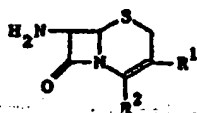
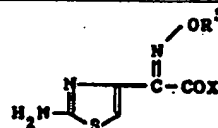
明 細 書

1. 発明の名称

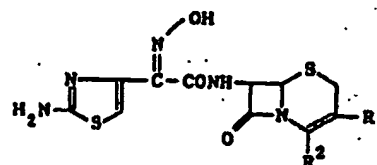
7-アミノ-2-[2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-
3-セフェム化合物の製造法

2. 特許請求の範囲

1) 式:

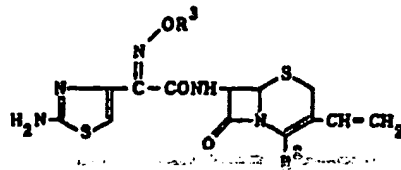
(式中、R¹ は有機基、R² はカルボキシ基または保護されたカルボキシ
基を意味する)で示される7-アミノ-3-セフェム化合物また
はアミノ基におけるその反応性基体またはその
塩を、式:(式中、R³ はアシル基、

Xはハロゲンを意味する)

で示される化合物またはその塩と反応させ、次い
で生成する化合物をR³ のアシル基の脱離反応に
付すことを特徴とする式:(式中、R¹ および R² は前と同じ意味)で示される7-アミノ-2-[2-(2-アミノアゾール-
4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム

ド]-3-セフェム化合物またはその塩の製造法。

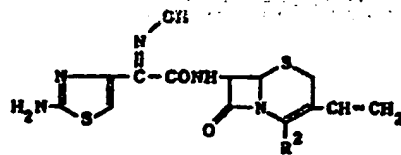
2) 式:



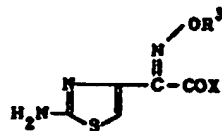
(式中、R² はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

R³ はアリル基を意味する)

で示される3-セフェム化合物またはその塩を、R³ のアリル基の脱離反応に付すことを特徴とする式:



4) 式:



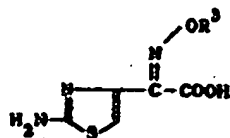
(式中、R³ はアリル基、

X はハロゲンを意味する)

で示される化合物またはその塩。

5) 3-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(リン異性体)である特許請求の範囲第4項に記載の化合物。

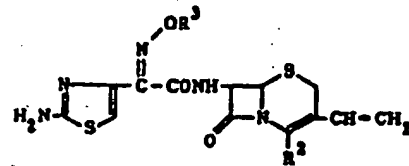
6) 式:



(式中、R² は前と同じ意味)

で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物またはその塩の製造法。

3) 式:



(式中、R² はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、

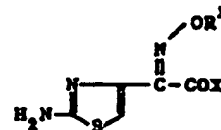
R³ はアリル基を意味する)

で示される化合物またはその塩。

(式中、R³ はアリル基を意味する)

で示される化合物またはその塩を、ハロゲン化剤と反応させることを特徴とする。

式:



(式中、R³ は前と同じ意味であり、

X はハロゲンを意味する)

で示される化合物またはその塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

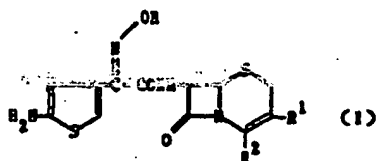
この発明は7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物またはその塩の新規製造法に関する。

さらに詳しくはこの発明は、下記一般式で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-

セフェム化合物またはその塩の、対応する7-アミノ-3-セフェム化合物またはその塩および2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセラルハロゲン化物またはその塩からの高収率での新規製造法に関する。

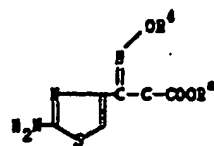
従来、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(1)は、例えば下記の方法により製造されていた。

方法1

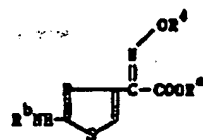


(式中、 R^1 は有機基、 R^2 はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基を意味する)。

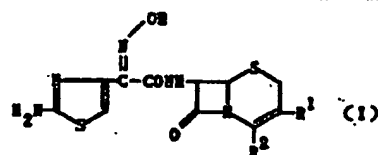
すなわち、この発明の目的は7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(1)またはその塩の新規工業的製造法を提供することである。



アミノ保護基の導入



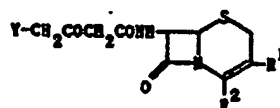
- (1) カルボキシ保護基の脱離
- (2) カルボキシ基におけるその反応性基団体の変換
- (3) 7-アミノセフェム化合物とその反応



方法2

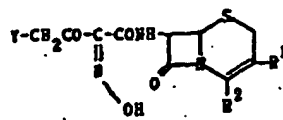


7-アミノ-3-セフェム化合物との反応

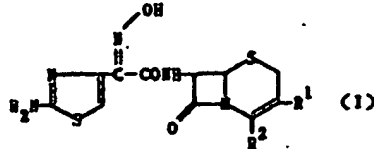


ニトロソ化

- (1) アミノ保護基の脱離
- (2) ヒドロキシ保護基の脱離



アオ反応による環形成



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前と同じ意味であり、

R^3 はニタル基のようなカルボキシ保護基、

R^4 はクロロアセチル基のようなアミノ保護基、

R^5 はヒドロキシ保護基、

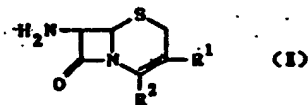
X および Y はそれぞれヘロゲンを意味する)。

しかしながら、方法1に関しては、二つの余分な工程、すなわち、アミノ保護基の導入およびアミノ保護基の脱離が必要であり、従って目的セフェム化合物の収率がそれほど高くない。

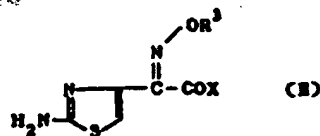
方法2に関しては、高価なセフェム化合物を初期工程で使用しなければならず、従って最終化合物を得るのに非常に高コストとなり、さらにこの方法ではオキシム部分におけるアンタ異性体も生成するので、さらに追加してアンタ異性体の分離工程も必要となる。

この発明の発明者等は7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物の工業的製造のための種々の方法を鋭意研究し、その結果として2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルヘロゲン化合物またはその脱付加塩を安定な形で分離し、この発明の新製造法を完成することに成功した。

この発明の製造法は、式：

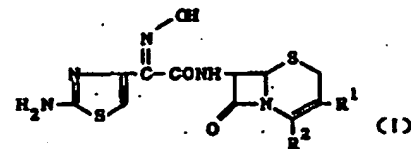


(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前と同じ意味)で示される7-アミノ-3-セフェム化合物またはアミノ基におけるその反応性基またはその塩を、式：



(式中、 R^3 はアシル基であり、Xは前と同じ意味)

で示される2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルヘロゲン化合物またはその塩と反応させ、次いで生成する化合物を R^3 のアシル基の脱離反応に付して、式：

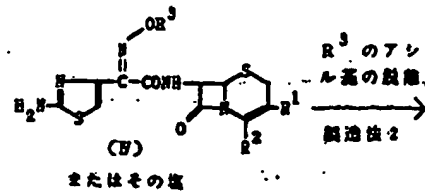
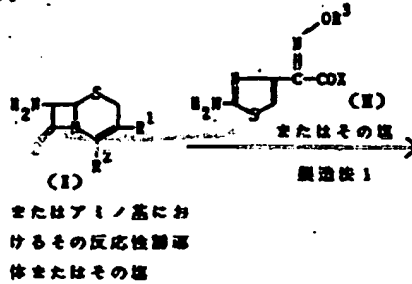


(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前と同じ意味)で示される7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-セフェム化合物を得ることを特徴とする。

原料化合物(II)および目的化合物(I)の好適な塩としてはセファロsporinおよびペニシリンの分野で使用される常用の塩が挙げられ、無機塩基との塩、その例として、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩；有機塩基との塩、その例として、例えばトリエタールアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ニクノールアミン塩、トリエタノールアミ

ン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等；例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸付加塩；例えば酢酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、ノタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩等のような塩基との塩または酸付加塩が挙げられ、原料化合物(Ⅱ)の好適な塩としては上記で例示したような酸付加塩が挙げられる。

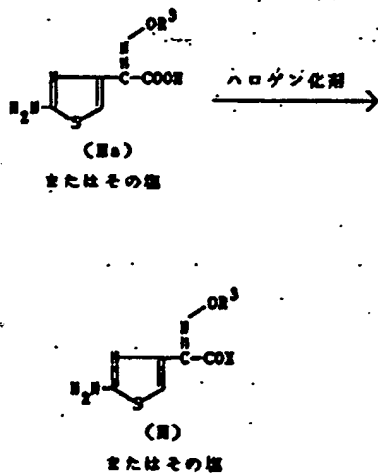
この発明の製造法は下記反応式によって示される。



(式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ前と同じ意味)。

原料化合物 2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アシルオキシイミノアセチルハロゲン化物(Ⅱ)には前記化合物が含まれており、これらは下記反応式で示す方法によって製造すること

ができる。



(式中、R³ および X はそれぞれ前と同じ意味)。

この発明の製造法によって得られる 2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセチルアミド-3-セフェム化合物(Ⅰ)は強い抗菌作用を発揮して、グラム陽性菌

およびグラム陰性菌を含む広範囲の細菌の生育を阻止し、抗菌剤として有用である。

この明細書の上記記載における R¹、R² および R³ の定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

この明細書で使用する「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし8個、好ましくは1個ないし4個を有する基を意味するものとする。

好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル基、ならびに芳香族または複素環を含むアシル基が挙げられる。それらのアシル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、オキサリル、スクシニル、ピバロイル等の低級アルカノイル基；

例えば 2-トキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、3-シクロプロピルオキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボ

ニル、ペンタルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基：

例えばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、1-メチルエタンスルホニル、ブタンスルホニル等の低級アルカンスルホニル基：

例えばベンゼンスルホニル、トリル等のアレーンスルホニル基：

例えばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フクロイル、インゲンカルボニル等のアロイル基：

例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル（低級）アルカノイル基：

例えばベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル等のアル（低級）アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

上記アシル部分は通常、臭素、フッ素および炭素の少なくともハロゲン等のような適当な置換基少なくとも1個を有していてもよい。

好適な「置換されたカルボキシ基」としては、ペニシリンまたはセファロスポリン化合物におい

てそれらの3位または4位に常用されるエステル化されたカルボキシ基が挙げられる。

「エステル化されたカルボキシ基」の好適な「エステル部分」としては、例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、第三級ペンチルエステル、ヘキシルエステル等の低級アルキルエステル、例えばビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル、例えばエナニルエステル、プロビニルエステル等の低級アルキニルエステル、例えばメトキシメチルエステル、エトキシメチルエステル、イソプロポキシメチルエステル、1-メトキシエチルエステル、1-エトキシエチルエステル等の低級アルコキシ（低級）アルキルエステル、例えばメチルテオメチルエステル、エチルテオメチルエステル、エチルテオエチルエステル、イソプロピルテオメチルエステル等の低級アルキルテオ（低級）アルキルエステル、例えば2-ロウドニル

エステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル等のモノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステル、例えばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、イソブチルオキシメチルエステル、パレリルオキシメチルエステル、ジバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、2-アセトキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル、1-アセトキシプロピルエステル等の低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル、例えばメチルメシルエステル、2-メチルエチルエステル等の低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル、例えばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェニルエステル、ベンズヒドリルエステル、トリアルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル第三級ブチルベンジルエステル等の適当な置換基1個

以上を有していてもよいモノ（またはジまたはトリ）フェニル（低級）アルキルエステルのような置換基1個以上を有していてもよいアル（低級）アルキルエステル、例えばフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メチルエステル、クメニルエステル、サリチルエステル等の適当な置換基1個以上を有していてもよいアリールエステル、例えばフクリジルエステル等の置換基エステル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリル等のトリ（低級）アルキルシリルのようなトリ置換シリル、例えばトリフェニル等のトリアリールシリル、例えばトリベンジルシリル等のトリアル（低級）アルキルシリル等が挙げられる。

好適な「有機基」としてはセファロスポリン化合物の3位に常用される基が挙げられ、置換基として、芳香族基および脂肪族基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ

テル、第三級ブテル、ペンテル、ネオペンテル、第三級ペンテル、ヘキシル等の低級アルケニル基；

例えばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルアリル、1または2または3-ブテニル、1または2または3または4-ペンテニル、1または2または3または4または5-ヘキセニル等の低級アルケニル基；

例えばフェニル、トリル、キシリル、クマニル、ナフタル等のアリール基；

例えばフリルチオメチル、チアゾリルチオメチル、チアジアゾリルチオメチル、テトラゾリルチオメチル等の置換チオメチル基；

例えば1-メチルピロリジニオメチル、1-エチルピロリジニオメチル、1-メチル-2-ヒドロキシメチルピロリジニオメチル、1-メチル-2-カルバモイルオキシメチルピロリジニオメチル等のような1-置換ピロリジニオメチル等の第四置換原子を有する置換チオメチル基がその例として挙げられる。

好適な「ヘロゲン」としては塩素、臭素、溴素等が挙げられる。

R^1 、 R^2 および R^3 の好ましい実施態様は下記のとおりである。

R^1 は例えばビニル等の低級アルケニル基；または置換チオメチル基、好ましくは例えば1,2,4-チアジアゾリル等のイオウ原子1個および窒素原子1個ないし2個を含む5員芳香族置換基；

R^2 はカルボキシ基またはエステル化されたカルボキシ基、好ましくはトリ(低級)アルキルシリルオキシカルボニル基、好ましくは例えばトリメチルシリルオキシカルボニル等のトリ(C_1 - C_4)アルキルシリルオキシカルボニル基；

R^3 は低級アルカノイル基、好ましくは例えばアセチル等の C_1 - C_4 アルカノイル基である。

この発明の目的化合物(1)の製造法を以下詳細に説明する。

製造法1

化合物(7)またはその塩は、化合物(8)またはアミノ基におけるその反応性基体またはその塩を、2-(2-アミノチアゾール-6-イル)アシルオキシイミノアセチルヘロゲン化物(8)またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物(8)のアミノ基における好適な反応性基体としては、化合物(8)とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル基体が挙げられる。

化合物(7)の好適な塩としては、化合物(1)について例示したような塩が挙げられる。

反応は通常、水、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メタレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に感度を受けやすい溶媒であればその他のいかなる溶媒中

中でも反応を行うことができる。これらの常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

反応はアルカリ金属炭酸水溶液、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基を存在させて行ってもよいし、存在させずに行ってもよい。

反応温度は特に限定されず、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

この反応において、 R^2 のカルボキシ保護基が反応中またはこの製造法の後処理中に脱離される場合も、その範囲内に包含される。

この反応に使用される化合物(8)またはその塩はこの発明の発明者等によって初めて安定な形で単離され、それによって反応は高収率で進行し、副生成物の回収工程が不要となるので非常に便利になり、反応物の量を最も条件で容易に管理することができる。

製造法2

化合物(1)またはその塩は、化合物(5)またはその塩を R^3 のアシル基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

この脱離反応は化合物(5)を脱離することなく、製造法1と同じ反応媒質中で行うのが好ましい。

この脱離反応は加水分解、還元等のような常法に従って行われる。

加水分解としては酸または塩基等を使用する方法が挙げられる。これらの方法は脱離すべきアシル基の種類によって選択すればよい。

好適な酸としては例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等の有機酸または無機酸が挙げられる。さらに上記酸の代わりに三フッ化ホウ素エタール等の路易斯酸もこの反応に使われる。反応に適した酸は脱離すべきアシル基の種類によって選択することができる。脱離反応を酸によって行う場合には、反応を溶液の存在下または存在さ

ずに行うことができる。好適な溶媒としては例えばノタンール等のアルコールのような有機溶媒が挙げられる。

好適な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属酢酸塩、例えば酢酸マグネシウム、酢酸カルシウム等のアルカリ土類金属酢酸塩、例えば炭酸水素二ナトリウム、炭酸水素二カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等のような無機塩基がその例として挙げられる。塩基を使用する加水分解はしばしば水または湿水性有機溶媒またはそれらの混合物中で行われる。

還元剤としては例えば水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属による還元、常用の触媒を使用する触媒還元等がその例として挙げられる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

この脱離反応においては、 R^3 のカルボキシル基が反応中またはこの製造法の後処理工段中に脱離する場合もその範囲内に包含される。

この発明の製造法は従属性7-[3-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-セフェム化合物(1)特に3-ビニル-3-セフェム化合物の高収率による工業的製造法として非常に有用である。

出発物質の2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アシルオキシミノアセチルハロゲン化物(3)またはその塩の製造法を以下に説明する。

出発化合物(3)またはその塩は化合物(2a)をハロゲン化剤と反応させて製造することができ

る。

化合物(3)の好適な塩は塩基との塩であり、化合物(2a)の好適な塩は化合物(1)について例示したような塩基との塩または酸付加塩が挙げられる。

化合物(2a)は後述の製造法で記された方法または常用の方法によって製造することができる。

この反応で使用される好適なハロゲン化剤は五塩化磷、オキソ塩化磷、塩化チオニル、ホスゲン等のカルボン酸を酸ハロゲン化物に変換できる常用のものが挙げられる。

反応は通常、塩化メチレン、クロロホルム等のような常用の溶媒中で行われるが、反応に影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる溶媒中でも反応を行うことができる。

反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下または常温で反応が行われる。

化合物(3)の塩酸塩のような酸付加塩は安定な結晶形で得られることができ、特に本発明の反応には好ましい。

以下この発明を製造例および実施例に従って説明する。

製造例 1

2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸エチル(シソ異性体)(172g)のエタノール(1.0ℓ)中懸濁液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(840ml)を攪拌下48℃で30分間かけて滴下する。滴下終了後、さらに同温で1.5時間攪拌を続ける。反応混合物を5℃に冷却し、5℃で1時間攪拌後、沈澱を濾取してエタノールで洗浄し、五酸化燐で真空乾燥して、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シソ異性体)(166.7g)を得る。

mp: 136-131℃(分解)

IR (KBr): 3520, 3300, 1600, 1550 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 6.97 (2H, br s), 7.33

(1H, s).

この化合物(20g)を水(30ml)から再結晶して純物質(12.6g)を得る。

mp: 133-134℃(分解)

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C 24.49, H 3.27, N 17.14,

S 13.06, Na 9.39, H_2O 16.69

実測値: C 24.65, H 3.31, N 17.39,

S 13.31, Na 9.67, H_2O 14.75

製造例 2

2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シソ異性体)(20.9g)の水(180ml)溶液に、無水酢酸(23.5g)を23-25℃で60分間かけて加える。添加中、10%炭酸カリウムを加えて反応混合液をpH8.0-8.5に保つ。攪拌を20分間続けた後、6N塩酸を加えて反応混合物を酸性にしてpH3とする。生成する沈澱を濾取してエタノールおよびジイソプロピルエーテルで順次洗浄し、次いで五酸化燐で真空乾燥して、水1.1分子を含む2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸(シソ異性体)(17.6g)を得る。

mp: 138-140℃(分解)

IR (KBr): 3400, 3100, 1780, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.20 (3H, s), 7.25

(1H, s)

製造例 3

五酸化燐(25.0g)の塩化メチレン(250ml)溶液に、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸(シソ異性体)(12.5g)を-20℃で攪拌下少量ずつ加える。-10~-15℃で75分間攪拌を続ける。反応混合物にジイソプロピルエーテル(250ml)を0℃未満の温度で15分間かけて滴下する。生成する沈澱を濾取してジイソプロピルエーテルで洗浄し、次いで五酸化燐で真空乾燥して、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセタールクロリド・塩酸塩(シソ異性体)(13.3g)を得る。

mp: 128-130℃(分解)

IR (KBr): 3300, 1640, 1720, 1550,

1590 cm^{-1}

製造例 4

2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノ酢酸ナトリウム・二水化物(シソ異性体)(49.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(240ml)溶液に、無水酢酸(40.8g)を攪拌下25℃で30分間かけて滴下する。さらに30分間攪拌を続け、次いで酢酸エチル(240ml)を反応混合物に加える。5℃で1時間攪拌後、結晶を濾取して、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸ナトリウム・N,N-ジメチルホルムアミド(シソ異性体)(58.84g)を得る。

IR (KBr): 3300, 3100, 1765, 1660, 1620,

1650 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.25 (3H, s), 2.87 (3H,

s), 3.02 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.93

(1H, s)

製造例 5

2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノ酢酸ナトリウム・N,N-ジ

メタルホルムアミド(リン異性体)(58.8g)の水(1050ml)溶液に活性炭(5.9g)を攪拌下で加える。10分間攪拌後、混合物を濾過する。濾液を0.1N塩酸でpH2.5に調整して5-10℃で3時間攪拌する。沈澱を濾取して、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトクロリド・塩酸塩(リン異性体)(6.8g)を攪拌下0℃で少量ずつ加える。0-5℃で1時間攪拌を続ける。反応混合物を冷水(250ml)中に注ぎ、次いで生成する沈澱を濾取して冷水で洗浄し、五酸化磷で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(リン異性体)(7.44g)(収率:85.1%)を得る。

IR (Nujol): 3450, 3100, 1750, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.17 (3H, s), 7.20

(1H, s)

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C 31.70, H 4.15, N 16.65,

S 12.08, H_2O 13.58

実測値: C 31.88, H 3.82, N 16.06,

S 12.29, H_2O 13.39

実施例1

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(4.62g)およびビス(トリメチルシリル)アセトアミド(8ml)のテトラヒドロフラ

ン(50ml)溶液に、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトクロリド・塩酸塩(リン異性体)(6.8g)を攪拌下0℃で少量ずつ加える。0-5℃で1時間攪拌を続ける。反応混合物を冷水(250ml)中に注ぎ、次いで生成する沈澱を濾取して冷水で洗浄し、五酸化磷で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(リン異性体)(7.44g)(収率:85.1%)を得る。

IR (Nujol): 3250, 1770, 1750, 1705, 1650,

1500, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.33 (3H, s), 3.60, 3.87

(2H, ABq, $J=18\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),

5.32 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=17\text{Hz}$),

5.82 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 5.92 (1H, dd,

$J=10\text{Hz}$, $J=17\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 9.97 (1H,

d, $J=8\text{Hz}$)

実施例2

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(リン異性体)(1.3g)および塩化アンモニウム(481.5mg)の水(21ml)とメタノール(15ml)との混合物中懸濁液に、10%炭酸カリウム水溶液を攪拌下で、反応混合物がpH8.0になるまで滴下する。10%炭酸カリウム水溶液を加えてpH8.0に保ちながら、同温で1.5時間攪拌を続ける。1N塩酸を加えて反応混合物をpH5.0に調整した後、メタノールを減圧下に除去する。残る水溶液を1N塩酸でpH2.5に調整し、次いで5-10℃で30分間攪拌する。生成する沈澱を濾取して冷水で洗浄し、次いで五酸化磷で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(リン異性体)(830mg)(収率:79.9%)を得る。

IR (Nujol): 3350, 1790, 1660, 1605,

1540 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 3.53, 3.60 (2H, ABq,

$J=18\text{Hz}$), 5.17 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.28 (1H,

d, $J=10\text{Hz}$), 5.57 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 5.75

(1H, dd, $J=8\text{Hz}$, $J=5\text{Hz}$), 5.88 (1H, s), 5.90

(1H, dd, $J=17\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$), 7.07 (2H, br s),

9.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11.25 (1H, br s)

実施例3

7-アミノ-3-(1,2,4-テアジアゾール-5-イル)テオメチル-3-セフェム-4-カルボン酸(990mg)およびモノトリメチルシリルアセトアミド(3.0g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトクロリド・塩酸塩(リン異性体)(937.2mg)を攪拌下5℃で少量ずつ加える。0-5℃で1時間攪拌を続ける。反応混合物を酢酸エチル(30ml)と冷水(30ml)との混合物中に注ぐ。有機層を分離して塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して溶液を減圧下に除去する。残渣

をジイソプロピルエーテルで粉砕して、7-[2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-アシアゾール-5-イル)チオメタル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.45g)(収率:89.3%)を得る。

IR (KBr): 3300, 1770, 1680, 1610.

1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.57, 3.77 (2H, ABq,

J=16Hz), 4.30, 4.60 (2H, ABq, J=16Hz),

5.17 (1H, d, J=5Hz), 5.82 (1H, dd, J=8Hz,

J=5Hz), 7.04 (1H, s), 7.30 (2H, br s),

8.70 (1H, s), 9.90 (1H, d, J=8Hz)

実施例4

7-[3-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-アシアゾール-5-イル)チオメタル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.08g)および塩化アンモニウム(321mg)の水(15ml)とメタノール(10ml)との混合

物中懸濁液に、10%炭酸カリウム水溶液を攪拌下室温で、反応混合物がpH8.0になるまで滴下する。10%炭酸カリウム水溶液を加えてpH8.0に保ちながら、同温で1.5時間攪拌を続ける。1N塩酸を加えて反応混合物をpH5.0に調整した後、混合物からメタノールを留去する。残る水溶液を1N塩酸を加えてpH2.5に調整し、5-10℃で30分間攪拌する。生成する沈殿を濾過して、濾液を蒸発し、次いで真空化剤で真空乾燥して、7-[2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(1,2,4-アシアゾール-5-イル)チオメタル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(803mg)(収率:80.6%)を得る。

IR (KBr): 3200, 3080, 1760, 1690, 1650.

1605, 1580 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.73, 3.57 (2H, ABq,

J=16Hz), 4.30, 4.60 (2H, ABq, J=16Hz),

5.16 (1H, d, J=5Hz), 5.78 (1H, dd, J=8Hz,

J=5Hz), 6.65 (1H, s), 7.07 (1H, br s),

8.70 (1H, s), 9.40 (1H, d, J=5Hz), 11.25

(1H, s)

実施例5

7-[3-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(1.0g)のメタノール(20ml)中懸濁液に過塩酸(0.9ml)を加える。混合物を室温で1.5時間攪拌する。反応溶液に水(20ml)を加える。水溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でpH3.0に調整し、濾過して少量の不溶物を除去し、減圧下にメタノールを留去する。残渣に塩化ナトリウム飽和水溶液(30ml)を加え、次いで室温で30分間攪拌する。生成する結晶を濾取し、水洗して、7-[3-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(692mg)(収率:78.5%)を得る。

IR (KBr): 3300, 1780, 1660, 1605.

1640 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.53, 3.66 (2H, ABq,

J=16Hz), 5.17 (1H, d, J=5Hz), 5.28 (1H,

d, J=10Hz), 5.57 (1H, d, J=17Hz), 5.75

(1H, dd, J=8Hz, J=5Hz), 6.65 (1H, s), 6.90

(1H, dd, J=17Hz, J=10Hz), 7.07 (2H, br s),

9.42 (1H, d, J=5Hz), 11.25 (1H, br s)

実施例6

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(2.16g)およびビス(トリメチルシリル)炭酸(2.04g)のテトラヒドロフラン(25ml)溶液に、2-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセタルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(1.7g)を攪拌下0-5℃で加える。0-5℃で30分間攪拌を続ける。反応混合物に酢酸エチル(50ml)および水(25ml)を加える。生成する沈殿を濾取して、7-[3-(2-アミノアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボ

ン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エステル(シン異性体)(3.25g)(収率: 89.6%)を得る。

IR (Nujol): 1780, 1760, 1705, 1690, 1680,

1630, 1580, 1530 cm^{-1}

¹HMR (DMSO-d₆, δ): 2.20 (3H, s), 3.67, 3.67

(2H, ABq, J=16Hz), 5.27 (1H, d, J=8Hz),

5.30 (1H, d, J=10Hz), 5.65 (1H, d, J=17Hz),

5.88 (1H, d, J=8Hz, J=5Hz), 6.75 (1H, dd,

J=17Hz, J=10Hz), 6.92 (1H, s), 7.17 (1H,

s), 7.33 (10H, s), 9.97 (1H, d, J=8Hz)

実施例7

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(純度: 94.5%) (2.27g) および酢酸エステル(85ml)のテトラヒドロフラン(25ml)中懸濁液に炭酸水素ナトリウム(1.68g)含有水(25ml)を撹拌下5℃で加える。混合物を5℃で5分間撹拌する。この混合物に2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(2.19g)を撹拌下10分間かけ

て滴下して加える。残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(2ml)を加えた後、5℃で15分間撹拌する。沈殿物を濾過し、有機層を分数して1N塩酸(25ml)を5℃で15分間撹拌しながら加える。生成する沈殿を濾取して酢酸エステルで洗浄して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチル]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エステル(シン異性体)(3.50g)(収率: 98.4%)を得る。

IR (Nujol): 1780, 1760, 1705, 1690, 1680,

1630, 1580, 1530 cm^{-1}

実施例8

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチル]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩・酢酸エステル(シン異性体)(300mg)のメタノール(5ml)懸濁液に三フッ化ホウ素エタノール(350mg)を室温で加える。混合物を室温で1時間撹拌する。混合物にイ

ソプロピルエーテルを加え、沈殿物を濾取し、イソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセチル]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(シン異性体)(220mg)(収率: 89.6%)を得る。

¹HMR (DMSO-d₆, δ): 3.61, 3.62 (2H, ABq,

J=13Hz), 5.28 (1H, d, J=5Hz), 5.29 (1H, d,

J=10Hz), 5.64 (1H, d, J=17Hz), 5.87 (1H,

dd, J=5Hz, 8Hz), 6.75 (1H, dd, J=10Hz,

17Hz), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.33

(13H, s), 9.79 (1H, d, J=8Hz), 12.30

(1H, s)

上記化合物は上記化合物から常法により製造される。

7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセチル]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)。

実施例9

7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸ベンズヒドリル・塩酸塩(2.27g)の塩化ナフレン(12.5ml)および酢酸(230mg)混合物中溶液に三フッ化ホウ素エタノール(1.62g)を20℃で撹拌しながら加える。20-30℃で1時間撹拌後、反応混合物にテトラヒドロフラン(12.5ml)を滴下して加え、さらにビス(トリメチルシリル)ウレア(3.58g)を10分間撹拌しながら加える。混合物に2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチルクロリド・塩酸塩(シン異性体)(1.55g)を5℃で1時間撹拌しながら加える。反応混合物に塩化ナトリウム飽和水溶液(25ml)を加えた後、5℃で10分間撹拌する。生成する沈殿を濾取して塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥して、7-[2-(2-アミノテアゾール-4-イル)-2-アセトキシイミノアセチル]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体)(3.53g)(収率: 91.9%)を

得る。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.22 (3H, s), 3.59, 3.90
 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$), 5.24 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5.32 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 5.59 (1H, d, $J=17\text{Hz}$),
 5.80 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6.92 (1H, dd,
 $J=11\text{Hz}$, 17Hz), 7.14 (1H, s), 9.94 (1H,
 $d, J=8\text{Hz}$)

実施例10

7-[2-(2-アミノアゾール-4-イ
 ル)-2-アセトキシイミノアセトアミド]-
 3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸・塩
 酸塩(リン異性体)(5.30g)のメタノール(10
 ml)中懸濁液に濃硫酸(980mg)およびメタノ
 ール(5ml)混合物を滴下して加える。混合物を23
 -24℃で30分間攪拌した後、5℃にまで冷却す
 る。反応混合物を冷炭酸水素ナトリウム(2.52g)
 の水(50ml)および酢酸エテル(30ml)混合物中
 に注ぐ。水溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液
 (3.5ml)でpH5.0に調整し、濾過して少量の不溶
 物を除去し、減圧下にメタノールおよび酢酸エタ

ルを留去する。生成する沈殿物を濾取し、冷水で
 洗浄して、7-[2-(2-アミノアゾール-
 4-イル)-2-ヒドロキシイミノアセトアミ
 ド]-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン
 酸(リン異性体)(3.40g)(収率: 93.1%)を
 得る。

IR (KBr): 3300, 1780, 1680, 1605,

1540 cm^{-1}

特許出願人 藤沢商品工業株式会社

代理人 弁理士 青木 高



Translation of JP 0002000790

METHOD FOR PREPARING 7-[2-(2-AMINO THIAZOLE-4-YL)-2-HYDROXY IMINO ACETAMIDE]-3-CEPHEM COMPOUNDS
{7-[2-(2-Amino Chiazoru-4-Iru)-2-Hiderokishi Imino Acetoamido]-3-Sefemu Kagobutsu No Seizoho}

Kazuo Sakane, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Washington, D.C.

July 2004

Translated by: FLS, Inc.

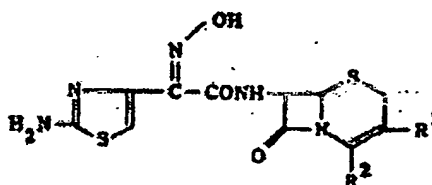
PUBLICATION COUNTRY	(19): JP
DOCUMENT NUMBER	(11): 02000790
DOCUMENT KIND	(12): A
	(13): PUBLISHED UNEXAMINED APPLICATION (Kokai)
PUBLICATION DATE	(43): 19900105
PUBLICATION DATE	(45):
APPLICATION NUMBER	(21): 63330966
APPLICATION DATE	(22): 19881228
ADDITION TO	(61):
INTERNATIONAL CLASSIFICATION	(51): C07D 501/04, 277/593, 501/22
DOMESTIC CLASSIFICATION	(52):
PRIORITY COUNTRY	(33): GREAT BRITAIN
PRIORITY NUMBER	(31): 8800295
PRIORITY DATE	(32): 19880107
INVENTORS	(72): SAKANE, KAZUO; GOTO, JIRO
APPLICANT	(71): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
TITLE	(54): METHOD FOR PREPARING 7-[2- (2-AMINO THIAZOLE-4-YL)-2- HYDROXY IMINO ACETAMIDE]-3- CEPHEM COMPOUNDS
FOREIGN TITLE	[54A]: 7-[2-(2-Amino Chiazoru-4- Iru)-2-Hidorokishi Imino Acetoamido]-3-Sefemu Kagobutsu No Seizoho

1. Title

METHOD FOR PREPARING 7-[2-(2-AMINO THIAZOLE-4-yl)-2-HYDROXY IMINO
ACTAMIDE]-3-CEPHEM COMPOUNDS

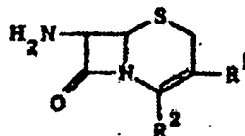
2. Claims

(1) A method for preparing a 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compound represented by the formula below:



(in which R¹ is an organic group, and R² is a carboxyl group or a protected carboxyl group)

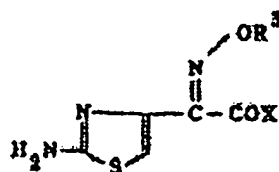
or a salt thereof, said method comprising reacting a 7-amino-3-cephem compound represented by the formula below:



(in which R¹ and R² have the same meanings as defined in the foregoing),

a reactive derivative thereof at the amino group, or a salt thereof with a compound represented by the formula below:

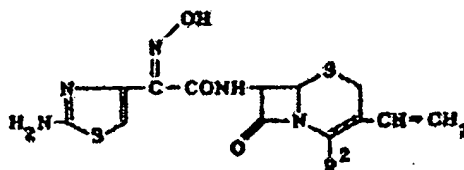
* Number in the margin indicates pagination in the foreign text.



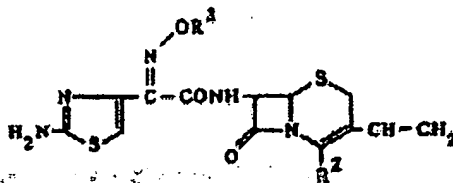
(in which R^3 is an acyl group, and X is a halogen atom)

or a salt thereof and subsequently subjecting the produced compound /1252 to a reaction for eliminating the acyl group represented by R^3 .

(2) A method for preparing a 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compound represented by the formula below:

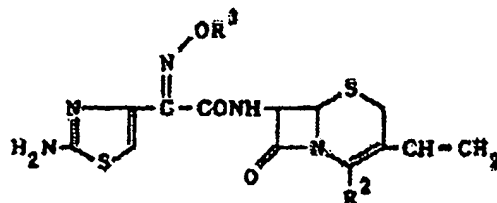


(in which R^2 is a carboxyl group or a protected carboxyl group) or a salt thereof, said method comprising subjecting a 3-cephem compound represented by the formula below:



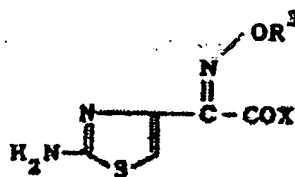
(in which R^2 has the same meaning as defined in the foregoing, and R^3 is an acyl group) or a salt thereof to a reaction for eliminating the acyl group represented by R^3 .

(3) A compound represented by the formula below:



(in which R^2 is a carboxyl group or a protected carboxyl group, and R^3 is an acyl group)
or a salt thereof.

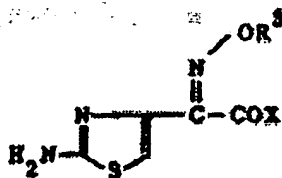
(4) A compound represented by the formula below:



(in which R^3 is an acyl group, and X is a halogen atom)
or a salt thereof.

(5) The compound stated in Claim 4, which is 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetyl chloride hydrochloride (syn isomer).

(6) A method for preparing a compound represented by the formula below:



(in which R^3 is an acyl group, and X is a halogen atom)

or a salt thereof, said method comprising reacting a compound represented by the formula below:

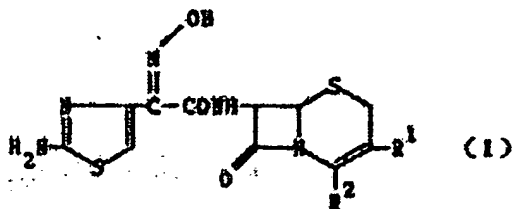


(in which R³ has the same meaning as defined in the foregoing)
or a salt thereof with a halogenating agent.

3. Detailed Description of the Invention

The present invention pertains to a novel method for preparing 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compounds or salts thereof.

More specifically, the present invention pertains to a novel, high-yield method for preparing 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compounds represented by the general /1253 formula below:



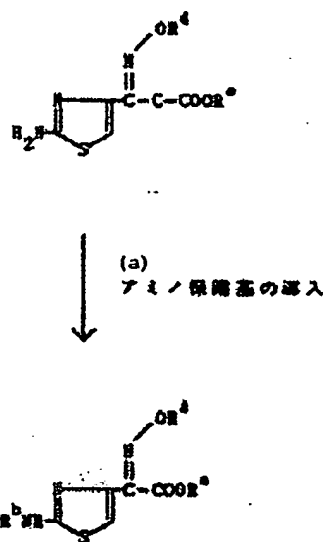
(in which R¹ is an organic group, and R² is a carboxyl group or a protected carboxyl group)

or salts thereof from corresponding 7-amino-3-cephem compounds or salts thereof and from 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acyloxy imino acetyl halides or salts thereof.

That is, the objective of the present invention is to provide a novel method for producing 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compounds (I) or salts thereof on an industrial scale.

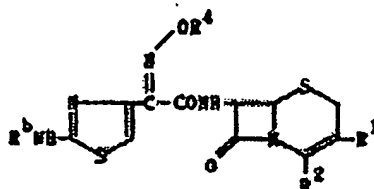
7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compounds (I) have been produced according to, for example, the following methods.

Method 1



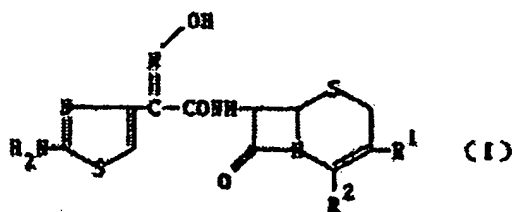
Key: a) Introduction of an amino protecting group.

- (1) カルボキシ保護基の脱離(a)
- (2) カルボキシ基におけるその
反応性誘導体の変換(b)
- (3) 7-アミノセフェム化合物
とその反応(c)



- (1) アミノ保護基の脱離(d)
- (2) ヒドロキシ保護基の脱離(e)

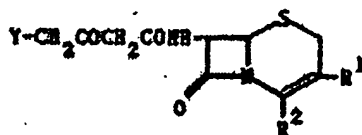
Key: (a) Elimination of the carboxyl protecting group; (b) Conversion of its reactive derivative at the carboxyl group; (c) A 7-amino cephem compound and its reaction; (d) Elimination of the amino protecting group; (e) Elimination of the hydroxyl protecting group



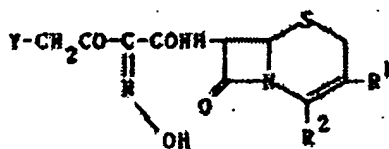
Method 2



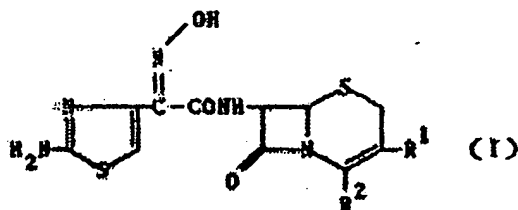
7-アミノ-3-セフェム化合物との反応(a)



ニトロソ化(b)



チオ尿素による環形成(c)



Key: a) reaction with a 7-amino-3-cephem compound; b) change into a nitroso compound; c) formation of a ring by thiourea

(in which R^1 and R^2 have the same meanings as defined in the foregoing,

R^a is a carboxyl protecting group, such as an ethyl group, R^b is an

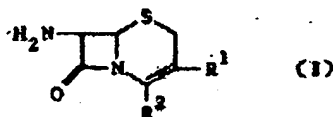
amino protecting group, such as a chloroacetyl group, R⁴ is a hydroxyl protecting group, and X and Y each represent a halogen atom.)

Method 1, however, requires two extra steps, that is, the introduction of an amino protecting group and the elimination of the amino protecting group; consequently, the total yield of the target cephem compound is not so high.

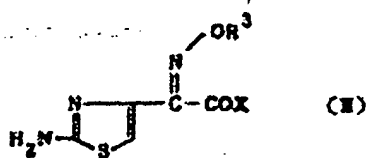
Method 2 requires the use of costly cephem compounds at the initial step and consequently requires a considerably high cost for obtaining the final compounds. Furthermore, this method also generates anti isomers at the oxime portion and thus requires an additional process for separating the anti isomers.

The inventors of the present invention extensively studied various methods for producing 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compounds on an industrial scale and, as a result, separated 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acyloxy imino acetyl halides or acid addition salts thereof in a stable form, thereby succeeding in attaining the novel production method of the present invention.

The production method of the present invention is characterized by reacting a 7-amino-3-cephem compound represented by the formula below:

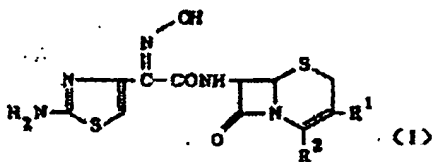


(in which R^1 and R^2 have the same meanings as defined before),
a reactive derivative thereof at the amino group, or a salt thereof
with a 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acyloxy imino acetyl halide
represented by the formula below:



(in which R^3 is an acyl group, and X has the same meaning as defined
before)

or a salt thereof and by subsequently subjecting the produced compound
to a reaction for eliminating the acyl group represented by R^3 ,
thereby obtaining a 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino
acetamide]-3-cephem compound represented by the formula below:

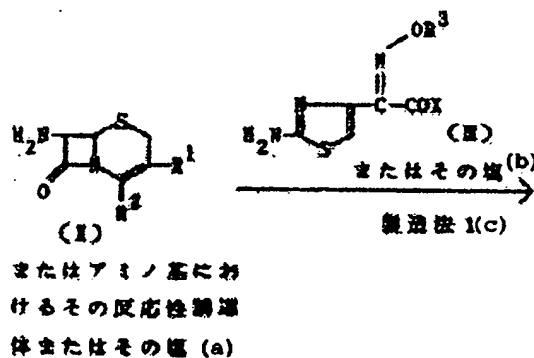


(in which R^1 and R^2 have the same meanings as defined in before).

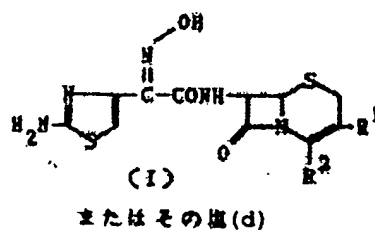
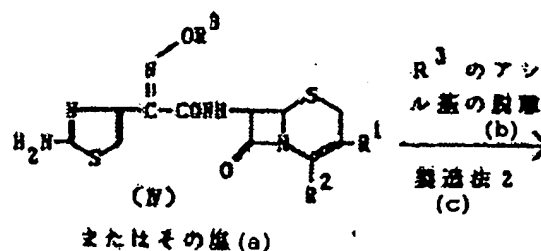
Suitable salts of the raw material compound II and the target
compound I are salts that are commonly used in the fields of
cephalosporin and penicillin, and some examples include salts formed
with bases and acid addition salts--for example, salts formed with
inorganic bases, examples of such salts being alkali metal salts (for
example, sodium salts, potassium salts, etc.), alkaline earth metal

salts (for example, calcium salts, magnesium salts, etc.), and ammonium salts; salts formed with organic bases, examples of such salts being organic amine salts (for example, trimethyl amine salt, pyridine salt, picoline salt, ethanol amine salt, triethanol amine salt, dicyclohexyl amine salt, N,N'-dibenzyl ethylene diamine salt, /1255 etc.); inorganic acid addition salts, such as hydrochloride, hydrobromate, sulfate, phosphate, etc.; organic carboxylic acid addition salts or organic sulfonic acid addition salts, such as formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methane sulfonate, benzene sulfonate, p-toluene sulfonate, etc.; and so forth. Examples of suitable salts of the raw material compound III include the acid addition salts listed in the foregoing.

The production method of the present invention can be illustrated by the following reaction formula.



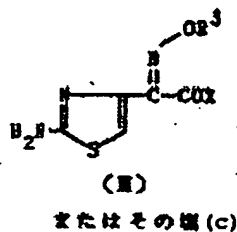
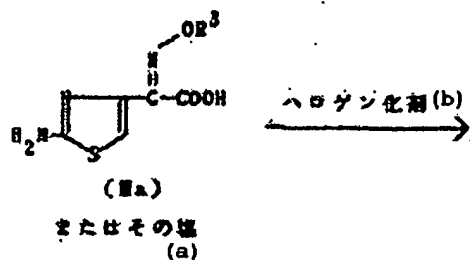
Key: a) (II), a reactive derivative thereof at the amino group, or a salt thereof; b) (III) or a salt thereof; c) Production Method 1



Key:; a) (IV) or a salt thereof; b) elimination of the acyl group represented by R³; c) Production Method 2; d) (I) or a salt thereof

(in which R¹, R², and R³ each have the same meaning as defined before.)

2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acyloxy imino acetyl halide (III), a raw material compound, includes novel compounds, and these can be prepared by the method illustrated by the following reaction formula.



Key: a) (IIa) or a salt thereof; b) a halogenating agent; c) (III) or a salt thereof

(in which R^3 and X each have the same meaning as defined before.)

The 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compounds (I) obtained according to the production method of the present invention exhibit strong antibacterial effects, inhibiting the growth of a wide spectrum of pathogenic bacteria, including gram-positive and gram-negative bacteria, and thus are useful as antibacterial drugs.

The following presents suitable examples of R^1 , R^2 , and R^3 as defined in the present specification in the foregoing and explains them in further detail.

The term "lower" used in the present specification means a group having 1 to 6 carbon atoms, preferably 1 to 4 carbon atoms, unless otherwise stated.

Examples of the "acyl group" suitable for the present invention include aliphatic acyl groups and acyl groups containing aromatic rings or heterocyclic rings. Preferable examples of these acyl groups include lower alkanoyl groups, such as a formyl group, acetyl group, propionyl group, butyryl group, isobutyryl group, valeryl group, isovaleryl group, oxalyl group, succinyl group, pivaloyl group, etc.;

lower alkoxy carbonyl groups, such as a methoxy carbonyl group, ethoxy carbonyl group, propoxy carbonyl group, 1-cyclopropyl ethoxy carbonyl group, isopropoxy carbonyl group, butoxy carbonyl group, tertiary butoxy carbonyl group, pentyloxy carbonyl group, hexyloxy /1256 carbonyl group, etc.;

lower alkane sulfonyl groups, such as a mesyl group, ethane sulfonyl group, propane sulfonyl group, 1-methyl ethane sulfonyl group, butane sulfonyl group, etc.;

arene sulfonyl groups, such as a benzene sulfonyl group, tosyl group, etc.;

aroyl groups, such as a benzoyl group, toluoyl group, xyloyl group, naphthoyl group, phthaloyl group, indan carbonyl group, etc.;

ar(lower) alkanoyl groups, such as a phenyl acetyl group, phenyl propionyl group, etc.;

ar(lower) alkoxy carbonyl groups, such as a benzyloxy carbonyl group, phenethyloxy carbonyl group, etc.; and the like.

The aforesaid acyl moiety may have one or more suitable substituents, such as halogen atoms (for example, chlorine, bromine, iodine, and fluorine) and the like.

Examples of the "protected carboxyl group" suitable for the present invention include esterified carboxyl groups that are commonly used for penicillin or cepharosporin compounds at their 3 or 4 position.

The preferable "ester moiety" of the "esterified carboxyl group" includes lower alkyl esters, such as methyl ester, ethyl ester, propyl ester, isopropyl ester, butyl ester, isobutyl ester, tertiary butyl ester, pentyl ester, tertiary pentyl ester, hexyl ester, etc.; lower alkenyl esters, such as vinyl ester, allyl ester, etc.); lower alkynyl esters, such as ethynyl ester, propynyl ester, etc.; lower alkoxy (lower) alkyl esters, such as methoxy methyl ester, ethoxy methyl ester, isopropoxy methyl ester, 1-methoxy ethyl ester, 1-ethoxy ethyl ester, etc.; lower alkylthio (lower) alkyl esters, such as methylthio methyl ester, ethylthio methyl ester, ethylthio ethyl ester, isopropylthio methyl ester, etc.; mono (or di or tri) halo (lower) alkyl esters, such as 2-iodoethyl ester, 2,2,2-trichloroethyl ester, etc.; lower alkanoyloxy (lower) alkyl esters, such as acetoxy methyl ester, propionyloxy methyl ester, butyryloxy methyl ester, isobutyryloxy methyl ester, valeryloxy methyl ester, pivaloyloxy

methyl ester, hexanoyloxy methyl ester, 2-acetoxy ethyl ester, 2-propionyloxy ethyl ester, 1-acetoxy propyl ester, etc.; lower alkane sulfonyl (lower) alkyl esters, such as methyl mesyl ester, 2-mesyl ethyl ester, etc.; ar(lower) alkyl esters, such as mono (or di, or tri) phenyl (lower) alkyl esters that may have one or more suitable substituents [some examples of the ar(lower) alkyl esters being benzyl ester, 4-methoxy benzyl ester, 4-nitrobenzyl ester, phenethyl ester, benzhydryl ester, trityl ester, bis (methoxy phenyl) methyl ester, 3,4-dimethoxy benzyl ester, 4-hydroxy-3,5-di-tertiary butyl benzyl ester, etc.]; aryl esters that may have one or more suitable substituents, some examples of the aryl esters including phenyl ester, tolyl ester, tertiary butyl phenyl ester, xylyl ester, mesityl ester, cumenyl ester, salicyl ester, etc.; heterocyclic esters, such as phthalidyl ester, etc.; tri-substituted silyls, such as tri (lower) alkyl silyls (for example, trimethyl silyl, triethyl silyl, isopropyl dimethyl silyl, tertiary butyl dimethyl silyl, diisopropyl methyl silyl, etc.); triaryl silyls, such as triphenyl, etc.; tri-ar(lower) alkyl silyls, such as tribenzyl silyl, etc.; and the like.

Examples of the "organic group" suitable for the present invention include the groups that are commonly used at the 3 position of cepharosporin compounds, and they include aliphatic groups, aromatic groups, and heterocyclic groups--for example, lower alkyl groups such as a methyl group, ethyl group, propyl group, isopropyl group, butyl group, isobutyl group, tertiary butyl group, pentyl /1257

group, neopentyl group, tertiary pentyl group, hexyl group, etc.;

lower alkenyl groups, such as a vinyl group, 1-propenyl group, allyl group, 1-methyl allyl group, 1, 2, or 3-butenyl group, 1, 2, 3, or 4-pentenyl group, 1, 2, 3, 4, or 5-hexenyl group, etc.;

aryl groups, such as a phenyl group, tolyl group, xylyl group, cumenyl group, naphthyl group, etc.;

heterocyclic thiomethyl groups, such as a furyl thiomethyl group, thiazolyl thiomethyl group, thiadizolyl thiomethyl group, tetrazolyl thiomethyl group, etc.;

heterocyclic methyl groups having a quaternary nitrogen atom such as 1-lower alkyl pyrrolidinyomethyl groups, etc. (for example, 1-methyl pyrrolidinyomethyl group, 1-ethyl pyrrolidinyomethyl group, 1-methyl-2-hydroxy methyl pyrrolidinyomethyl group, 1-methyl-2-carbamoyloxy methyl pyrrolidinyomethyl group, etc.; and so forth.

Examples of the "halogen atom" preferably used in the present invention include chlorine, bromine, iodine, etc.

Preferred embodiments of R^1 , R^2 , and R^3 are as follows.

R^1 is a lower alkenyl group, such as a vinyl group, etc., or a five-membered aromatic heterocyclic group having one sulfur atom and one or two nitrogen atoms--for example, a heterocyclic thiomethyl group, preferably 1,2,4-thiadiazolyl group, etc.

R^2 is a carboxyl group or esterified carboxyl group, preferably a tri (lower) alkyl silyloxy carbonyl group, preferable examples of

which include tri(C₁₋₄) alkyl silyloxy carbonyl groups, such as trimethyl silyloxy carbonyl group, etc.

R³ is a lower alkanoyl group, preferably a C₁₋₄ alkanoyl group, such as an acetyl group, etc.

The following gives detailed descriptions of the methods for preparing the target compound (I) of the present invention.

Preparation Method 1

Compound IV or a salt thereof can be prepared by reacting compound II, a reactive derivative thereof at an amino group, or a salt thereof with 2-(2-amino thiazole-4-yl) acyloxy imino acetyl halide III or a salt thereof.

Preferable examples of the reactive derivative of compound II at the amino group include silyl derivatives formed by the reaction of compound II and a silyl compound, such as bis(trimethyl silyl) acetamide, mono(trimethyl silyl) acetamide, etc.

Preferred salts of compound IV include the salts listed in reference to compound I.

The reaction is usually carried out in a commonly used solvent, such as water, acetone, dioxane, acetonitrile, chloroform, methylene chloride, ethylene chloride, tetrahydrofuran, ethyl acetate, N,N-dimethyl formamide, pyridine, etc., and the reaction may also be carried out in any other organic solvents as long as they do not adversely affect the reaction. These conventionally used solvents may also be used as a mixture with water.

The reaction may be carried out in the presence or absence of an inorganic base or organic base, such as alkali metal hydrogencarbonate, tri(lower) alkyl amine, pyridine, N-(lower) alkyl morpholine, N,N-di(lower) alkyl benzyl amine, etc.

The reaction temperature is not limited in any specific way, but the reaction is usually conducted under a cooled condition or at room temperature.

The scope of the present invention also encompasses the case in which the carboxyl protecting group for R^2 is eliminated during this reaction or during a post-processing step of this preparation method.

The inventors of the present invention are the first to succeed in isolating compound III or a salt thereof used in this reaction in a stable form, thus making it possible for this reaction to progress with a high yield and for the recovery process of byproducts to be eliminated; consequently, this reaction can be carried out conveniently, and the quantity of the reaction product can be controlled easily under the best conditions.

Preparation Method 2

/1258

Compound I or a salt thereof can be prepared by subjecting compound IV or a salt thereof to a reaction for eliminating the acyl group represented by R^3 .

This elimination reaction is preferably carried out in the same reaction medium as the one used in Preparation Method 1, without eliminating compound IV.

This elimination reaction is effected by a conventional method, such as hydrolysis, reduction, etc.

The hydrolysis conducted here can be carried out by methods that use an acid, base, etc. The method should be selected according to the type of acyl group to be eliminated.

Examples of the acid suitably used for this reaction include organic acids and inorganic acids, such as formic acid, trifluoroacetic acid, benzene sulfonic acid, p-toluene sulfonic acid, hydrochloric acid, etc. In addition, in place of the aforesaid acids, Lewis acids, such as boron trifluoride ethyl ether, etc., may also be used for this reaction. The acid suitable for the reaction can be selected according to the type of acyl group to be eliminated. In the case of carrying out the elimination reaction with an acid, the reaction can be carried out in the presence or absence of a solvent. Solvents suitable here include organic solvents, such as alcohols (for example, methanol, etc.)

Examples of the base suitably used for this reaction include such inorganic bases as alkali metal hydroxides (for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc.); alkaline earth metal hydroxides (for example, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, etc.); alkali metal carbonates (for example, sodium carbonate, potassium carbonate, etc.); alkaline earth metal carbonates (for example, magnesium carbonate, calcium carbonate, etc.); alkali metal hydrogencarbonates (for example, sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate,

etc.); alkali metal acetates (for example, sodium acetate, potassium acetate, etc.); alkaline earth metal phosphates (for example, magnesium phosphate, calcium phosphate, etc.); alkali metal hydrogenphosphates (for example, disodium hydrogenphosphate, dipotassium hydrogenphosphate, etc.); and the like. Hydrolysis that is conducted with the use of a base is often carried out in water, a hydrophilic organic solvent, or a mixture thereof.

Examples of the reduction method include reduction with the use of an alkali metal borohydride, such as sodium borohydride, etc., catalytic reduction with the use of a common catalyst, and the like.

The reaction temperature is not limited in any specific way, and the reaction is usually carried out at room temperature or while the reaction system is being cooled.

The scope of the present invention also encompasses the case in which the protected carboxyl group represented by R^2 is eliminated during this reaction or during a post-processing step of this preparation method.

The preparation methods of the present invention are highly useful as methods for preparing antibacterial 7-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-cephem compounds (I), in particular, 3-vinyl-3-cephem compounds, at high yield on an industrial scale.

The following explains the method for preparing 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-acyloxy imino acetyl halide (III) or a salt thereof, a starting substance.

The starting substance (III) or a salt thereof can be prepared by reacting compound IIIa with a halogenating agent.

Preferable salts of compound III are salts formed with bases, and preferable salts of compound IIIa are salts formed with bases or acid addition salts such as those cited in reference to compound I.

Compound IIIa can be prepared by the methods described in the preparation examples presented later or conventional methods.

Preferred examples of the halogenated agent used in this reaction include phosphorus pentachloride, phosphorus oxychloride, thionyl chloride, phosgene, etc., which are commonly used for converting carboxylic acids into acid halides.

The reaction is usually carried out in a conventional solvent, such as methylene chloride, chloroform, etc., but it can be carried out in any other solvents as long as they do not adversely affect the reaction.

The reaction temperature is not limited in any specific way, but the reaction is usually conducted at room temperature or while the reaction system is being cooled.

The acid addition salts, such as hydrochloride, etc., of compound III can be isolated in a stable crystal form and, thus, are especially preferable for the reaction of the present invention.

The following explains the present invention, referring to ./1259 preparation examples and working examples.

Preparation Example 1

Into a suspension of ethyl 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetate (syn isomer) (172 g) in ethanol (1.6 L) was added a 1N sodium hydroxide aqueous solution (840 mL) drop by drop at 48°C over the course of 30 minutes while the suspension was being stirred. After the completion of the drop addition, the mixture continued to be stirred at the same temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was cooled to 5°C, at which temperature the reaction mixture was stirred for 1 hour, after which the precipitate was collected by filtration, washed with ethanol, and vacuum dried over phosphorus pentaoxide, thereby obtaining sodium 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetate dihydrate (syn isomer) (156.7 g).

mp: 130-131 °C (decomposition)

IR (Nujol): 3520, 3300, 1600, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 6.97 (2H, br, s), 7.33 (1H, s)

This compound (20g) was recrystallized from water (30 mL), thereby obtaining a pure substance (12.6 g).

mp: 133-134°C (decomposition)

Elemental Analysis: as $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calculated value: C 24.49, H 3.27, N 17.14, S 13.06, Na 9.39, H_2O 14.69

Measured value: C 24.65, H 3.31, N 17.38, S 13.31, Na 9.67, H_2O 14.75

Preparation Example 2

To a solution of sodium 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetate dihydrate (syn isomer) (20.9 g) in water (150 mL) was added acetic anhydride (23.5 g) at 23 to 25°C over the course of 50 minutes. During the addition, 10% potassium carbonate was added to maintain the pH of the reaction mixture to the range of 6.0 to 6.3. After the reaction mixture continued to be stirred for 20 minutes, it was mixed with 6N hydrochloric acid to set its pH to 3, thus making the reaction mixture acidic. The produced precipitate was collected by filtration and washed with ethanol and then with diisopropyl ether, after which it was vacuum dried over phosphorus pentaoxide, thereby obtaining 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetic acid containing 1.1 molecules of water (syn isomer) (17.6 g).

mp: 138-140 °C (decomposition)

IR (Nujol): 3400, 3100, 1760, 1630 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 2.20 (3H, s), 7.25 (1H, s)

Preparation Example 3

To a solution of phosphorus tetraoxide (25.0 g) in methylene chloride (250 mL) was added 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetic acid (syn isomer) (12.5 g), a small quantity at a time, at -20°C while the reaction mixture was being stirred. The reaction mixture continued to be stirred at a temperature in the range of -10 to -15°C for 75 minutes. To the reaction mixture was added diisopropyl

ether (250 mL) drop by drop at a temperature below 0°C over the course of 15 minutes. The produced precipitate was collected by filtration, washed with diisopropyl ether, and subsequently vacuum dried over phosphorus pentaoxide, thereby obtaining 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetyl chloride hydrochloride (syn isomer) (13.3 g).

mp: 128-130°C (decomposition)

IR (Nujol): 3300, 1800, 1780, 1640, 1590 cm^{-1}

Preparation Example 4

To a solution of sodium 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetate dihydrate (syn isomer) (49.0 g) in N,N-dimethyl formamide (240 mL) was added acetic anhydride (40.8 g) drop by drop at 25°C over the course of 30 minutes while the solution was being stirred. The reaction mixture was further stirred for 30 minutes and subsequently mixed with ethyl acetate (240 mL). After the reaction mixture was stirred at 5°C for 1 hour, the crystal was filtered, thereby obtaining sodium 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetate N,N-dimethyl formamide (syn isomer) (58.84 g).

IR (Nujol): 3300, 3100, 1765, 1660, 1620, 1550 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 2.25 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.02 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.93 (1H, s)

Preparation Example 5

To a solution of sodium 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetate N,N-dimethyl formamide (syn isomer) (58.8 g) in water (1050

mL) was added active carbon (5.9 g) at room temperature while the /1260 solution was being stirred. After the reaction mixture was stirred for 10 minutes, the mixture was filtered. The pH of the filtrate was adjusted to 2.5 with 6N hydrochloric acid, and the filtrate was stirred at 5 to 10°C for 3 hours. The precipitate was collected by filtration, thereby obtaining 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetate dihydrate (syn isomer) (44.5 g).

IR (Nujol): 3450, 3100, 1750, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 2.17 (3H, s), 7.20 (1H, s)

Elemental Analysis: as $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Calculated value: C 31.70, H 4.15, N 15.85, S 12.08, H_2O 13.58

Actual value: C 31.86, H 3.82, N 16.06, S 12.26, H_2O 13.39

Working Example 1

To a solution of 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylic acid (4.52 g) and bis(trimethyl silyl) acetamide (8 mL) in tetrahydrofuran (50 mL) was added 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetyl chloride hydrochloride (syn isomer) (6.8 g), a small quantity at a time, at 0°C while the solution was being stirred. The mixture was stirred for 1 hour at a temperature in the range of 0 to 5°C. The reaction mixture was poured into cold water (250 mL), after which the produced precipitate was collected by filtration, washed with cold water, and vacuum dried over phosphorus pentaoxide, thereby obtaining

7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (7.44 g) (yield: 85.1%).

IR (Nujol): 3250, 1770, 1750, 1705, 1650, 1590, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 δ): 2.33 (3H, s), 3.60, 3.87 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 5.23 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.60 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=5$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J=10$ Hz, $J=17$ Hz), 7.17 (1H, s), 9.97 (1H, d, $J=8$ Hz)

Working Example 2

To a suspension of 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (1.3 g) and ammonium chloride (481.5 mg) in a mixture of water (21 mL) and methanol (15 mL) was added, while the suspension was being stirred, a 10% potassium carbonate aqueous solution drop by drop at room temperature until the pH of the reaction mixture became 8.0. While the pH was maintained at 8.0 by adding a 10% aqueous solution of potassium carbonate, the reaction mixture continued to be stirred for 1.5 hours at the same temperature. After the reaction mixture was mixed with 1N hydrochloric acid to adjust its pH to 5.0, methanol was distilled away under reduced pressure. The remaining aqueous solution was mixed with 1N hydrochloric acid, thereby adjusting its pH to 2.5, and was stirred at 5 to 10°C for 30 minutes. The produced precipitate was collected by filtration, washed with cold water, and subsequently vacuum dried over phosphorus pentaoxide, thereby obtaining 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-

2-hydroxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer)
(830 mg) (yield: 70.0%)

IR (Nujol): 3300, 1780, 1660, 1605, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 3.53, 3.80 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 5.17 (1H, d, $J=5$ Hz) 5.28 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.57 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=5$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J=10$ Hz), 7.07 (2H, br s), 9.42 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.25 (1H, Br s)

Working Example 3

To a solution of 7-amino-3-(1,2,4-thiadiazole-5-yl) thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (990 mg) and monotrimethylsilyl acetamide (3.0 g) in tetrahydrofuran (15 mL) was added 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetyl chloride hydrochloride (syn isomer) (937.2 mg), a small quantity at a time, at 5°C while the mixture was being stirred. The reaction mixture continued to be stirred for 1 hour at 0 to 5°C. The reaction mixture was poured into a mixture of ethyl acetate (30 mL) and cold water (30 mL). The organic layer was collected by separation, washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride, and dried over magnesium chloride, and the solvent was distilled away under reduced pressure. The residue was pulverized /1261 with diisopropyl diisopropyl ether, thereby obtaining 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-(1,2,4-thiadiazole-5-yl) thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (1.45 g) (yield: 89.3%).

IR (Nujol): 3300, 1770, 1660, 1610, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 3.57, 3.77 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.30, 4.60 (2H, ABq, $J=14$ Hz) 5.17 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.82 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=5$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.30 (2H, br s), 8.70 (1H, s), 9.90 (1H, d, $J=8$ Hz)

Working Example 4

To a suspension of 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-(1,2,4-thiadiazole-5-yl) thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (1.08 g) and ammonium chloride (321 mg) in a mixture of water (15 mL) and methanol (10 mL) was added, while the suspension was being stirred, a 10% aqueous solution of potassium carbonate drop by drop at room temperature until the pH of the reaction mixture became 8.0. While the pH was maintained at 8.0 by adding a 10% aqueous solution of potassium carbonate, the reaction mixture continued to be stirred for 1.5 hours at the same temperature. After the pH of the reaction mixture was adjusted to 6.0 by the addition of 1N hydrochloric acid, methanol was distilled away from the mixture. The remaining aqueous solution was mixed with 1N hydrochloric acid, thereby adjusting the pH to 2.5, and was stirred at 5 to 10°C for 30 minutes. The produced precipitate was collected by filtration, washed with cold water, and subsequently vacuum dried over phosphorus pentaoxide, thereby obtaining 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-(1,2,4-thiadiazole-5-yl) thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (805 mg) (yield: 80.6%)

IR (Nujol): 3200, 3080, 1760, 1690, 1650, 1605, 1550 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 3.73, 3.57 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4.30, 4.60 (2H, ABq, $J=14$ Hz) 5.15 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=5$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.07 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 9.40 (1H, d, $J=5$ Hz), 11.25 (1H, s)

Working Example 5

To a suspension of 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (1.0 g) in methanol (20 mL) was added concentrated hydrochloric acid (0.9 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction solution was mixed with water (20 mL). The aqueous solution was mixed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, thereby adjust its pH to 3.0, and was filtered, thereby eliminating a small quantity of insolubles, and methanol was then distilled away. The residue was mixed with a saturated aqueous solution (30 mL) of sodium chloride and stirred at room temperature for 30 minutes. The produced crystal was collected by filtration and washed with water, thereby obtaining 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (692 mg) (yield: 76.5%).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1660, 1605, 1540 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 3.53, 3.80 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 5.17 (1H, d, $J=5$ Hz) 5.28 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.57 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.75 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=5$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J=10$ Hz), 7.07 (2H, br s), 9.42 (1H, d, $J=8$ Hz), 11.25 (1H, br s)

Working Example 6

To a solution of benzhydryl 7-amino-3-vinyl-cephem-4-carboxylate hydrochloride (2.14 g) and bis(trimethyl silyl) urea (2.04 g) in tetrahydrofuran (25 mL) was added 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetyl chloride hydrochloride (syn isomer) (1.7 g) at 0 to 5 °C while the solution was being stirred. The mixture continued to be stirred at 0 to 5 °C for 30 minutes. The reaction mixture was mixed with ethyl acetate (50 mL) and water (25 mL). The produced precipitate was collected by filtration, thereby obtaining benzhydryl 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy iminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride ethyl acetate (syn isomer) (3.26 g) /1262
(yield: 89.6%).

IR (Nujol): 1780, 1760, 1705, 1690, 1680, 1630, 1580, 1530 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 δ): 2.20 (3H, s), 3.67, 3.87 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 5.27 (1H, d, $J=5$ Hz) 5.30 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.65 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, $J=5$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J=10$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.33 (10H, s) 9.97 (1H, d, $J=8$ Hz)

Working Example 7

To a suspension of benzhydryl 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (purity: 94.5%) (2.27 g) and ethyl acetate (65 mL) in tetrahydrofuran (24 mL) was added water (25 mL) containing sodium hydrogencarbonate (1.68 g) at 5°C while the suspension was being stirred. The mixture was stirred at 5°C for 5 minutes. To this

mixture was then added drop by drop 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetyl chloride hydrochloride (syn isomer) (2.13 g) over the course of 10 minutes while the mixture was being stirred. After the residue was mixed with a saturated aqueous solution (2 mL) of sodium hydrogencarbonate, the mixture was stirred at 5°C for 15 minutes. The precipitate was filtered, and the organic layer was dispersed, to which was then added 1N hydrochloric acid (25 mL) at 5°C while the mixture was being stirred for 15 minutes. The produced precipitate was collected by filtration and washed with ethyl acetate, thereby obtaining benzhydryl 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride ethyl acetate (syn isomer) (3.58 g) (yield: 98.4%).

IR (Nujol): 1780, 1760, 1705, 1690, 1680, 1630, 1580, 1530 cm^{-1}

Working Example 8

To a suspension of benzhydryl 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride ethyl acetate (syn isomer) (300 mg) in methanol (3 mL) was added boron trifluoride ethyl ether (350 mg) at room temperature. The mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. The mixture was mixed with isopropyl ether, and the precipitate was collected by filtration, washed with isopropyl ether, and dried, thereby obtaining benzhydryl 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (syn isomer) (220 mg) (yield: 89.4%).

NMR (DMSO- d_6 δ): 3.61, 3.92 (2H, ABq, J=13 Hz), 5.28 (1H, d, J=5 Hz), 5.29 (1H, d, J=10 Hz), 5.64 (1H, d, J=17 Hz), 5.87 (1H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 6.75 (1H, dd, J=10 Hz, J=17 Hz), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.35 (13H, m), 9.70 (1H, d, J=8 Hz), 12.30 (1H, broad).

The following compound can be prepared from the aforesaid compound according to conventional methods.

7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer).

Working Example 9

To a solution of benzhydryl-2-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (syn isomer) (2.27 g) in a mixture of methylene chloride (12.5 mL) and formic acid (230 mg) was added boron trifluoride ethyl ether (1.42 g) at 20°C while the solution was being stirred. After the mixture was stirred at 20 to 30°C for 1 hour, tetrahydrofuran (12.5 mL) was added to the reaction mixture drop by drop, to which was further added bis(trimethyl silyl) urea (3.58 g) over the course of 10 minutes while the reaction mixture was being stirred. To the mixture was then added 2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetyl chloride hydrochloride (syn isomer) (1.56 g) at 5°C over the course of 1 hour while the mixture was stirred. The reaction mixture was mixed with a saturated aqueous solution (25 mL) of sodium chloride and subsequently stirred at 5°C for 10 minutes. The produced precipitate was collected by filtration, washed with a

saturated aqueous solution of sodium chloride, and//ried, thereby obtaining 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (syn isomer) (3.53 g) (yield: 91.9%).

/1263

NMR (DMSO- d_6 δ): 2.22 (3H, s), 3.59, 3.90 (2H, ABq, J=13 Hz), 5.24 (1H, d, J=5 Hz), 5.32 (1H, d, J=11 Hz), 5.59 (1H, d, J=17 Hz), 5.80 (1H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 6.92 (1H, dd, J=11 Hz, J=17 Hz), 7.14 (1H, s), 9.94 (1H, d, J=8 Hz).

Working Example 10

To a suspension of 7-[2-(2-amino thiazole-4-yl)-2-acetoxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (syn isomer) (5.30 g) in methanol (10 mL) was added drop by drop a mixture of concentrated sulfuric acid (980 mg) and methanol (5 mL). The mixture was stirred at 23 to 24°C for 30 minutes and subsequently cooled to 5°C. The reaction mixture was poured into a mixture of cold water (50 mL) containing sodium hydrogencarbonate (2.52 g) and ethyl acetate (30 mL). The aqueous solution was mixed with a saturated aqueous solution (3.5 mL) of sodium hydrogencarbonate, thereby adjusting its pH to 5.0, and was filtered, thereby eliminating a small quantity of insolubles, after which methanol and ethyl acetate were distilled away under reduced pressure. The produced precipitate was collected by filtration and washed with cold water, thereby obtaining 7-[2-(2-amino thiazole-

4-yl)-2-hydroxy imino acetamide]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate (syn isomer) (3.40 g) (yield: 93.1%).

IR (Nujol): 3300, 1780, 1660, 1605, 1540 cm^{-1}